

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-148150
(43)Date of publication of application : 15.06.1993

(51)Int.Cl. A61K 35/14
A61M 1/34
B01D 39/16
B01D 61/14

(21)Application number : 03-339575 (71)Applicant : ASAHI MEDICAL CO LTD
(22)Date of filing : 30.11.1991 (72)Inventor : OKA SHINICHIRO

(54) FILTER SYSTEM FOR REMOVING LEUKOCYTE AND METHOD FOR REMOVING LEUKOCYTE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a filter composed of the first filter formed of a nonwoven fabric or a woven fabric and the second filter composed of a polymer porous substance and capable of removing leukocytes from a leukocyte-containing liquid of suspended corpuscles without increasing the pressure loss.

CONSTITUTION: The objective filter system is constructed from a two-stage structure composed of the first filter formed of a nonwoven fabric or a woven fabric having 0.8–3.0 μm average fiber diameter and the second filter, composed of a polymer porous substance having open cells of 1–20 μm average pore diameter and communicating with the first filter. In the first filter, at least 60% leukocytes in the whole leukocytes of the leukocyte-containing liquid of suspended corpuscles can be removed. The first filter is constructed so as to locate on the upstream side of the second filter in the flow direction of the leukocyte-containing liquid of suspended corpuscles subjected to treatment for removing the leukocytes. Thereby, 10–4 residual ratio of the leukocytes can be achieved without causing extreme deterioration in flow velocity due to blood treatment.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.11.1998
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number] 3461359
[Date of registration] 15.08.2003
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-148150

(43)公開日 平成5年(1993)6月16日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 35/14	C	9165-4C		
A 61 M 1/34	3 1 3	9052-4C		
B 01 D 39/16	A	9263-4D		
61/14	5 0 0	8014-4D		

審査請求 未請求 請求項の数2(全7頁)

(21)出願番号 特願平3-339575	(71)出願人 旭メディカル株式会社 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号
(22)出願日 平成3年(1991)11月30日	(72)発明者 岡 健一郎 大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内
	(74)代理人 弁理士 佐々木 俊哲

(54)【発明の名称】 白血球除去フィルターシステムおよび白血球除去方法

(57)【要約】

【目的】 全血、赤血球製剤または血小板製剤などの白血球含有血球浮遊液から白血球を圧力損失を増大させず除去する、小型で高性能の白血球除去フィルターを提供する。

【構成】 (1) 平均繊維直徑が0.8~3.0μmの不織布または織布からなり、白血球含有血球浮遊液中の全白血球の少なくとも60%の白血球を除去することのできる第1のフィルター要素、及び(2)連続気孔を有する高分子多孔質体からなり、平均気孔径が1~20μmであって、且つ第1のフィルター要素に連通する第2のフィルター要素を含し、且つ、白血球除去処理にかけられる白血球含有血球浮遊液が流される方向に対して、該第1のフィルター要素が該第2のフィルター要素よりも上流に位置するように構成されてなる白血球除去フィルターシステム。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) 平均纖維直径が $0.8 \sim 3.0 \mu m$ の不織布または織布からなり、白血球含有血球浮遊液中の全白血球の少なくとも60%の白血球を除去するとのできる第1のフィルター要素及び、(2) 連続気孔を有する高分子多孔質体からなり、平均気孔径が $1 \sim 2.0 \mu m$ であつて、且つ第1のフィルター要素に連通する第2のフィルター要素を包含し、且つ白血球を除去処理にかけられる白血球含有血球浮遊液が流される方向に対して該第1のフィルター要素が該第2のフィルター要素よりも上流に位置するように構成されてなる白血球除去フィルターシステム。

【請求項2】 白血球含有血球浮遊液を第1ステージの白血球除去処理にかけて該血液製剤の全白血球数の少なくとも60%の白血球を除去して貧白血球血球浮遊液を得、該貧白血球浮遊液を連続気孔を有する高分子多孔質体からなり平均気孔径が $1 \sim 2.0 \mu m$ であるフィルター要素による第2ステージの白血球除去処理にかけることを包含する白血球含有血球浮遊液からの白血球除去方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、白血球除去フィルターシステム及び白血球除去方法に関する。詳しくは、白血球含有血球浮遊液、即ち全血、赤血球製剤または血小板製剤から混入白血球を除去するためのフィルター及び方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、輸血分野においては、血液製剤中に含まれる混入白血球を除去して輸血する、いわゆる白血球除去輸血が行われるようになってきている。これは、輸血に伴う頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの副作用や、受血者に、より深刻な影響を及ぼすアロ抗原感作、輸血後GVHD、ウィルス感染などの重篤な副作用が、主として輸血に用いられた血液製剤中に混入している白血球が原因で引き起こされることが明らかになったためである。

【0003】 頭痛、吐き気、悪寒、発熱などの比較的軽微な副作用を防止するためには、1回の輸血で受血者に注入される白血球数を1億個程度以下に抑える必要があるとされており、このためには血液製剤中の白血球の残存率を $10^{-1} \sim 10^{-2}$ 以下になるまで除去する必要がある。またアロ抗原感作は、現在の輸血学分野において最も注目され、その予防が期待されている副作用の1つであるが、これを予防するには、1回の輸血で注入される白血球数を500万個ないしは100万個以下に抑える必要があるとされており、このためには血液製剤中の白血球の残存率を 10^{-4} 以下になるまで除去することが必要である。輸血後GVHDやウィルス感染については、いまだ定説はないものの、輸血後GVHD及びサイトメ

ガロウイルスや成人T細胞白血病ウィルスのように、白血球内にのみ存在すると考えられているウィルスについては、白血球残存率 $10^{-4} \sim 10^{-6}$ 以下にまで除去することで、その感染を予防できると期待されている。またHIVの様に、白血球及び血漿の両方に存在するウィルスに関しても、白血球除去により、感染の頻度を下げられる可能性があると期待されている。

【0004】 血液製剤から白血球を除去する方法には、大別して、遠心分離機を用いて赤血球と白血球の比重の違いを利用して分離する方法と、繊維素材やスポンジ状構造物を濾材とするフィルターを用いて白血球を除去するフィルター法の2種類があるが、ことに不織布を用いて白血球を吸着除去するフィルター法が、白血球除去能に優れること、操作が簡便であること及びコストが低いことなどの利点を有するため広く用いられている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 ところが最近になって、白血球除去輸血の重要性の認識が高まると共に、白血球除去フィルターも、より白血球除去能力に優れ、しかもより小型で内容積の小さいものが求められるようになってきた。白血球除去操作終了後にフィルター内に残留する血液製剤は、通常フィルターと共に廃棄される。それ故無駄に捨ててしまう血液製剤の量をできるだけ少なくするために、内容積の小さいフィルターが求められているのである。

【0006】 不織布を用いた白血球除去フィルターのほとんどは、平均纖維直径が $3 \sim 30 \mu m$ 程度の不織布からなる、比較的目の粗い、凝集物を除去するためのプレフィルターと、平均纖維直径が $1 \sim 3 \mu m$ 程度の不織布からなる、白血球を除去するための主フィルターの、機能的に異なる2種類のフィルター要素から構成されているが、限られた内容積の範囲内において、白血球除去能を高めるための方法として当業者が容易に思いつくのは、不織布の充填密度を高めて実質的に主フィルターを増量するか、より平均纖維直径の小さい主フィルターに切り替えることである。通常充填密度の上限は、 $0.4 g/cm^3$ 程度であり、これ以上高めると、不織布の反発力によって、容器内に充填することが困難になるか、これを避けるために熱プレスなどを行えば不織布がフィルム状につぶれてしまい、もはやフィルターとしての機能を果たさなくなる。従って、白血球除去能を高めるための方法としては、充填密度 $0.4 g/cm^3$ 以下の範囲内で主フィルターを増量するか、より平均纖維直径の小さな主フィルターを用いなければならない。しかしながら、これら何れの場合においても、白血球除去能力の向上にともなって、血液製剤を通過させる際の圧力損失が増大してしまい、期待する血液量を処理し終る前に、処理速度が極端に低下するという問題があった。

【0007】 本発明者等は先に、特願平3-255963号で、白血球除去フィルターの主フィルターを比較的

平均繊維直径の大きな部分と比較的平均繊維直径の小さな部部の、少なくとも2段階の構造とすることで本問題を解決し得ることを示したが、不織布を用いた白血球除去フィルターにおいては、不織布の厚みに対して、通過する白血球の濃度が指数関数的に減少することから、目標とする白血球除去能を得るために、数mmの主フィルターを必要とするため、更なる小型化という点で、改善の余地の残るものであった。

【0008】一方、スponジ状構造物については、特開平1-224324号に白血球による目詰りの発生の恐れのない白血球分離材として、パブルポイントが0.08~0.3kg/cm²である多孔質体が開示されており、また、特開平3-173824号では、平均孔径が6~20μmである合成樹脂製多孔質体と、該多孔質体より上流側に配置された、複数枚且つ織密度の異なる繊維体からなる微小凝集物除去用のプレフィルターとの組み合わせによる、保存血液処理に適した白血球分離器が開示されている。

【0009】しかしながら、本発明者等が検討した結果、該白血球分離材ないしは白血球分離器は、白血球を10⁻²~10⁻³に減ずるに適したものであり、本発明で目的とする白血球残存率10⁻⁴を達成するに必要な、比較的小さな平均孔径を有する多孔質体を用いる場合には、以下の問題を有するものであった。すなわち、多孔質体は至適な平均気孔径のものを選べば不織布に比べ、数分の一の厚みで同等の白血球除去能を示し、小型化を達成する上で有力な手段を提供し得るものであるが、このような高い白血球除去能を示すものは、同時に白血球の目詰りに起因する圧力損失が高く、平均繊維直径が小さい不織布を用いるのと同様、期待する血液量を処理する前に処理速度が極端に減少するという欠点を有していた。

【0010】本発明の目的は、小型で白血球除去能力の高いフィルターを提供すること、より詳しくはアロ感作を防止し得る白血球残存率10⁻⁴以下の高い白血球除去能を有し、同時に、フィルターと共に廃棄される血液製剤の量を10%以内の低いレベルにとどめるために、赤血球製剤用としては1単位あたり内容積30ml以下、血小板製剤用としては5単位あたり内容積18ml以下の小型のフィルターを設計する上で特に好適な技術手段を提供することである。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明の1つの態様によれば、(1) 平均繊維直径が0.8~3.0μmの不織布または織布からなり、血液製剤中の全白血球の少なくとも60%の白血球を除去することのできる第1フィルター要素及び、(2) 連続気孔を有する高分子多孔質体からなり、平均気孔径が1~20μmであって、且つ第1のフィルター要素に連通する第2のフィルター要素を包含し、且つ白血球除去処理にかけられる白血球含有製

剤が流される方向に対して該第1のフィルター要素が該第2のフィルター要素よりも上流に位置するように構成されてなる白血球除去フィルターシステムが提供される。なお、本発明において白血球含有血球浮遊液の全白血球の少なくとも60%の白血球を除去することのできるフィルター要素とは、該要素にCPD液を全血の抗凝固に有効な量を加えた全血1単位から血漿をヘマトクリットが約67%になるまでの量取り除いて得られる赤血球濃厚液を濾過した時に、原赤血球濃厚液中の全白血球の少なくとも60%の白血球を除去する能力を有するフィルター要素である。

【0012】本発明の白血球除去フィルターシステムは、内蔵されるフィルター要素のうち、白血球除去のための主フィルター部分を、平均繊維直径0.8~3.0μmの不織布からなる第1フィルター要素と、連続気孔を有する高分子多孔質体からなり、平均気孔径が1~20μmであって、且つ第1のフィルター要素に連通する第2のフィルター要素との少なくとも2段階構成とし、白血球含有血球浮遊液が第1のフィルター要素を先に通過し、かつこの段階で白血球の60%以上が除去されるように該第1のフィルター要素を設計し、その後に第2のフィルター要素を白血球含有血球浮遊液が通過するよう構成されている点に特徴を有している。

【0013】前述したように、多孔質体は至適な平均気孔径のものを選べば不織布に比べ、数分の一の厚みで同等の白血球除去能を示し、小型化を達成する上で有力な手段を提供し得るものであるが、このような高い白血球除去能を示すものは、同時に白血球の目詰りに起因する圧力損失が高く、この傾向は白血球残存率10⁻⁴以下を達成しようとする場合特に顕著になってくる。

【0014】白血球残存率10⁻³程度になるまで多孔質体で白血球を除去した場合、多孔質体から漏れてくる白血球はほとんどが小型のリンパ球である。白血球残存率10⁻⁴を達成するには、これらの小型リンパ球を更に除去する必要があり、そのためにはより平均気孔径の小さな多孔質体を用いることが必要である。しかし、除去すべき小型リンパ球と、通過させるべき赤血球とは、ほぼ同等の直径を有しているため、このような多孔質体を用いた場合には、赤血球は恐らくは変形しながら多孔質体中を通過してゆくと考えられ、このため該多孔質体においては赤血球の通過抵抗が高い。このような状況下にあって、捕捉された白血球が空隙の一部を塞ぐと、その場所はもはや赤血球が通過できなくなり、その分圧力損失が高まるのではないかと思われる。したがって、多孔質体で捕捉すべき白血球の量が多ければ多いほど、圧力損失は高く、処理時間の遅延が顕著になる。この傾向は、白血球残存率10⁻⁴以下にしようとして平均気孔径の小さな多孔質体を使わざるを得ない状況下で、且つ白血球残存率10⁻⁴以下のきわめて低濃度の白血球を測定できるようになってはじめて見いだされた現象であり、從来

の白血球残存率が $10^{-2} \sim 10^{-3}$ 程度の多孔質体からなるフィルターを用いる限り、この問題は観察されなかつたのである。

【0015】この問題の本音は、高性能化に不可欠な平均気孔径の小さな主フィルターへの白血球の目詰りにある。従って、白血球含有血球浮遊液がこの部分に至る前に、白血球をあらかじめある一定量以上除去しておくことによって、この問題を避けることが出来るというのが、本発明の骨子である。そして、そのためには従来の不織布からなる主フィルターの一部を用いるのが最も効率が良い。

【0016】本発明のフィルターシステムにおける第1のフィルター要素は、平均纖維直径が $0.8 \sim 3.0 \mu\text{m}$ である不織布または織布からなることが必要であり、詳しくは全血または赤血球製剤として、平均纖維直径が $1.0 \sim 2.5 \mu\text{m}$ であることが好ましく、更に $1.5 \sim 1.8 \mu\text{m}$ であることがより好ましい。また血小板製剤用としては、 $1.0 \sim 1.5 \mu\text{m}$ であることがそれぞれ好ましい。 $0.8 \mu\text{m}$ 未満のものは、それ自身が、白血球の目詰りに起因する圧力損失が高いため不適である。また、 $3.0 \mu\text{m}$ を超えるものは、第1のフィルター要素として用いるには、白血球除去能力が低く、充填密度 0.4 g/cm^3 以上にしなければ目的とする内容積を満足出来ないため不適である。

【0017】また、第1のフィルター要素は、上記の範囲内において、白血球含有血球浮遊液が流される方向に対して、その上流側から下流側にかけて、おおむね平均纖維直径の大きなものから小さなものへと連続的もしくは段階的に平均纖維直径の異なる複数のフィルター要素からなる集合体であっても良い。なお、本発明におけるフィルター要素は、不織布または織布よりなる纖維布層の1層または複数層から構成され、該複数纖維布層の各層の平均纖維直径は該複数纖維布層全体の平均纖維直径と実質的に同じである纖維布構造体である。

【0018】なお、本発明における平均纖維直径とは、以下の手順に従って求められる値をいう。即ちフィルター要素を構成する1枚または複数枚の不織布または織布から実質的に均一と認められるフィルター要素の一部分をサンプリングし、走査電子顕微鏡などを用いて、写真に撮る。サンプリングに際しては、フィルター要素の有効濾過断面積部分を、1辺が 0.5 cm の正方形によって区分し、その中から6ヶ所をランダムサンプリングする。ランダムサンプリングするには、例えば上記各区分に番地を指定した後、乱数表を使うなどの方法で、必要ヶ所の区分を選べば良い。また初めにサンプリングした3区分は、上流側の面について、また残りの3区分は下流側の面について、その中央部分を拡大倍率 2500 倍で写真に撮る。サンプリングした各区分について中央部分及びその近傍の箇所の写真を撮っていき、その写真に撮られた纖維の合計本数が 100 本を超える場合

の数が少ない本数になるまで写真を撮る。このようにして得た写真について、写っている全ての纖維の直径を測定する。ここで直径とは、纖維軸に対して直角方向の纖維の幅をいう。測定した全ての纖維の直径の和を、纖維の数で割った値を平均直径とする。但し、複数の纖維が重なり合っており、他の纖維の陰になってその幅が測定できない場合、また複数の纖維が溶融するなどして、太い纖維になっている場合、更に著しく直径の異なる纖維が混在している場合、等々の場合には、これらのデータは削除する。また、上流側と下流側とで明らかに平均纖維直径が異なる場合には、もはやこれを単一なフィルター要素とは認めない。ここで「明らかに平均纖維直径が異なる」とは統計的に有意差が認められる場合をいう。この場合は上流側と下流側とを異なるフィルター要素としてとらえ、両者の境界面を見つけた後両者の平均纖維直径を別々に測定し直す。

【0019】本発明のフィルターシステムにおいては、第2のフィルター要素に至るまでにあらかじめ白血球を 60% 以上除去しておくことが必要であり、好ましくは $60 \sim 99\%$ 、更に好ましくは $85 \sim 99\%$ 除去しておく。 60% 未満の場合には第2のフィルター要素での白血球の目詰りが十分に改善されないため不適である。

【0020】また、第1のフィルター要素の充填密度は、 $0.1 \sim 0.4 \text{ g/cm}^3$ であることが好ましく、 $0.15 \sim 0.38 \text{ g/cm}^3$ がより好ましく、更に、 $0.25 \sim 0.38 \text{ g/cm}^3$ がより好ましい。 0.1 g/cm^3 未満では、白血球除去能力が不足する傾向が顕著になり、また取扱い性や性能安定性の面でも問題があり好ましくない。一方、 0.4 g/cm^3 以上が好ましくないのは、前述した通り、製造が困難になるためである。

【0021】また、第1のフィルター要素は、以下に記すA値が $0.1 \sim 0.5$ の範囲にあることが好ましく、 $0.15 \sim 0.4$ の範囲であることがより好ましく、更に $0.2 \sim 0.3$ の範囲がより好ましい。

A値=充填密度(g/cm^3) / 平均纖維直径(μm)
 0.1 より小さい時は、白血球除去能が低い傾向があるため好ましくなく、また 0.4 よりも大きい場合には、血液の粘性抵抗が高まる傾向が強まるため好ましくない。

【0022】また、本発明のフィルターシステムにおける第1のフィルター要素は、容器内に収納される以前に、あらかじめ決められた厚み、密度になるように公知の方法によって予備形成されていても良く、更にプレフィルター等と一体化した形で予備形成されていても良い。本発明のフィルターシステムにおける第1のフィルター要素に用いるフィルター素子の例としては、メルトブロー法やフラッシュ紡糸法あるいは抄造法等により作成された不織布の他、紙、織布、メッシュなどを挙げることが出来る。また纖維素材の例を挙げるならば、ポリ

アミド、芳香族ポリアミド、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリトリフルオロクロルエチレン、ポリメチルメタアクリレート、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン等の合成繊維や、セルロース、セルロースアセテート等の再生繊維などである。

【0023】また、本発明のフィルターシステムにおいては、連続気孔を有する高分子多孔質体からなる第2のフィルター要素は、平均気孔径が $1\sim20\mu m$ であることが必要であり、 $2\sim15\mu m$ であることが好ましく、更に $3\sim10\mu m$ であることが好ましい。平均気孔径が $1\mu m$ 未満では、もはや赤血球の通過が極めて困難になるため不適であり、逆に $20\mu m$ を越えると、小型のリンパ球に対する除去能力が不足するため不適である。また、第2のフィルター要素は、空隙率は $45\sim95\%$ であることが好ましく、 $70\sim95\%$ がより好ましく、更に $80\sim95\%$ がより好ましい。 45% 未満では、赤血球を通過させる空間を十分に提供することが出来ないため、実用的な処理時間が得られない傾向が強く、また 95% を越えるとフィルター要素としての強度が不足する傾向にあるため好ましくない。

【0024】なお、本発明における平均気孔径及び空隙率は、水銀ポロシメーター（カルロエルバ社、ポロシメーター2000+マクロポアユニット120）で測定した値をいう。また、多孔質体を構成する高分子としては、血球にダメージを与えていくものであれば特に限定ではなく各種のものを用いることが出来るが、ポリビニルホルマール、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、セルロース、セルロースアセテート、ポリウレタン、ポリビニルアセタール、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリ（メタ）アクリレート等は好ましい例である。

【0025】また、本発明のフィルターシステムには、上記のフィルター要素の他に、公知のプレフィルターが積層されていても良く、圧力損失を低下させるために公知の表面改質の手法で親水化処理を行ったり、フィルター要素の白血球除去能力や必要に応じて血小板除去能力を高めるために公知の表面改質を行っても良い。また、フィルター要素に白血球を効率よく吸着させ、血小板をほとんど通過させるために、公知の表面改質を行ってよい。

【0026】本発明の他の態様によれば、白血球含有血球浮遊液を第1スチージの白血球除去処理にかけて該白血球含有血球浮遊液の全白血球数の少なくとも 60% の白血球を除去して貧白血球血球浮遊液を得、該貧白血球血球浮遊液を連続気孔を有する高分子多孔質体からなり、平均気孔径が $1\sim20\mu m$ であるフィルター要素による第2スチージの白血球除去処理にかけることを包含する白血球含有血球浮遊液からの白血球除去方法が提供される。

【0027】本発明の白血球除去方法では、第1スチー

ジの白血球除去処理、即ち、フィルター要素による第2スチージの白血球除去処理にかける前に、あらかじめ血液製剤中に含まれる白血球を 60% 以上除去しておくことが必要であり、好ましくは $60\sim99\%$ 、更に好ましくは $85\sim99\%$ 除去しておく。 60% 未満の場合にはマイクロフィルター要素での白血球の目詰りが十分に改善されないため不適である。本発明の方法において、白血球を 60% 以上除去するに際しては、遠心分離法や公知の白血球除去フィルターなどを採用しても良く、またこれらを1つの装置内に組み込んでシステム化しても良く、更に1つの容器内に白血球を 60% 以上除去する能力を有する、不織布または織布からなるフィルター要素を組み込むことによって実施しても良い。

【0028】本発明の方法において用いられるフィルター要素は、本発明のフィルターシステムにおける第2のフィルター要素と同じ構成のものである。即ち、フィルター要素は、上記のとおり、平均気孔径が $1\sim20\mu m$ であることが必要であり、 $2\sim15\mu m$ であることが好ましく、更に $3\sim10\mu m$ であることが好ましい。平均気孔径が $1\mu m$ 未満では、もはや赤血球の通過が極めて困難になるため不適であり、逆に $20\mu m$ を越えると、小型のリンパ球に対する除去能力が不足するため不適である。

【0029】また、第2のフィルター要素は、空隙率が $45\sim95\%$ であることが好ましく、 $70\sim95\%$ がより好ましく、更に $80\sim95\%$ がより好ましい。 45% 未満では、赤血球を通過させる空間を十分に提供することが出来ないため、実用的な処理時間が得られない傾向が強く、また 95% を越えるとフィルター要素としての強度が不足する傾向にあるため好ましくない。

【0030】また、多孔質体を構成する高分子としては、血球にダメージを与えていくものであれば特に限定ではなく各種のものを用いることが出来るが、ポリビニルホルマール、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、セルロース、セルロースアセテート、ポリウレタン、ポリビニルアセタール、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタン、ポリ（メタ）アクリレート等は好ましい例である。

【0031】なお、本発明において全血1単位とは $400\sim500\text{ml}$ の採血した血液にCPD、CPDA、ACDなどの抗凝固剤を必要量添加したものをいい、赤血球製剤1単位とは、全血1単位から血漿の一部もしくは多血小板血漿を取り除いて調製した赤血球濃厚液、及び赤血球濃厚液にAdsol、Neutriceil、SAGM、MAPなどの赤血球保存剤をえたものをいう。また血小板製剤5単位とは、全血またはバフィーコート1単位から調製される血小板濃厚液を1単位として、その5本分、もしくはこれに相当する量の血小板を含むアフェレーシス血小板製剤をいう。

【0032】

【実施例】次に実施例を挙げて、本発明をより詳細に説明する。なお、本発明におけるフィルター要素の充填密度とは、フィルターシステム内に納められた状態でのフィルターシステムの有効濾過断面積部分についてのフィルター要素の重量を、フィルター要素の（有効濾過断面積×厚み）で割った値である。またフィルターシステムの内容積は、フィルターシステムの入口から水、生理食塩水もしくはアルコール水溶液などの液体を注入し、フィルターシステム内の空気を追い出した後、フィルターシステムの入口及び出口を密封して、フィルターシステムの重量増加分を測定し、この値を注入液体の比重で割った値である。

【0033】

【実施例1】プレフィルターとしてスパンボンド法により製造された、平均繊維直径が $32\text{ }\mu\text{m}$ 及び $13\text{ }\mu\text{m}$ の不織布を、平均充填密度 0.28 g/cm^3 、厚み 1.1 mm になるように、有効濾過断面積 $67\text{ mm}\times 67\text{ mm}$ の容器に充填し、同一容器内下流側に、第1のフィルター要素として、メルトブロー法により製造された、平均繊維直径 $1.80\text{ }\mu\text{m}$ のポリエチレン不織布を、充填密度 0.26 g/cm^3 、厚み 3.0 mm になるように充填し、更にその下流側に第2のフィルター要素として、平均気孔径 $8.0\text{ }\mu\text{m}$ 、空隙率 89% 、厚み 1.0 mm のポリビニルホルマール多孔質体を充填し、白血球除去フィルターシステムを作成した。本フィルターシステムの内容積は 29.6 ml 、有効濾過断面積は $(6.7\text{ cm})^2 = 44.9\text{ cm}^2$ であった。

【0034】 450 ml の血液に 63 ml のCPDを加えて調製した全血 523 ml から、採血後8時間以内に遠心分離によって多血小板血漿 243 ml を除去して調製し、 4°C で3日間保存した後、生理食塩水を加えて 52 ml とした赤血球製剤（ヘマトクリット55%）を、 25°C になるまで室温（ 26°C ）に放置した後、上記のフィルターシステムで濾過した。濾過を開始するに当たり、フィルターシステムを血液回路を介して赤血球製剤が入っている血液バッグに接続した後、血液バッグを手でつかんで加圧し、強制的にフィルターシステム内に血液を満たした。かくして血液がフィルターシステム内に満たされた後、ペリスタポンプを用いて $10\text{ ml}/\text{分}$ の一定流速で流し続け、濾過に伴う圧力損失をデジタル式の圧力計で測定した。血液バッグ内の血液がなくなった時点で濾過を終了し、フィルターシステム下流に血液回路を介して接続した回収バッグをフィルターシステムの血液出口の下流 $30\sim40\text{ cm}$ のところで回路ごと切断し、回路及び回収バッグ内の赤血球製剤を回収液と

$$\text{白血球数(回収液)} = n_{\text{post}} \times (1/108) \times 10^4 \times 0.55 \times (1/0.55)$$

【0037】下線部が回収液からフィコール液を用いて最終的に 0.55 ml まで濃縮した液（以下濃縮液といふ）中の白血球濃度（個/ ml ）であり、これに濃縮液

した。

【0035】濾過前の赤血球製剤（以下、濾過前液という）及び回収液の体積、ヘマトクリット、白血球数を測定し、赤血球回収率及び白血球残存率を求めた。

$$\text{赤血球回収率} = (\text{回収液体積} \times \text{ヘマトクリット(回収液)}) / (\text{濾過前液体積} \times \text{ヘマトクリット(濾過前液)})$$

$$\text{白血球残存率} = (\text{白血球数(回収液)}) / (\text{濾過前液体積} \times \text{白血球濃度(濾過前液)})$$

なお、濾過前液及び回収液の体積は、各々の重量を比重 1.075 で割った値とした。また濾過前液の白血球濃度の測定は次の方法で行った。濾過前液の白血球濃度の測定：チュルク液によって、10倍希釈した濾過前液をバーカーチュルク型の血球計算板に注入し、光学顕微鏡を用いて大区画4区画中に存在する白血球をカウントし、この値を n_{pre} とした。

$$\text{白血球濃度} = n_{\text{pre}} \times (1/4) \times 10^5 \text{ 個/ml}$$

また、回収液の白血球数の測定は、以下に記す、極めて高感度の方法によった。

【0036】回収液の入ったバッグ内に5%フィコール400DLのEBSS溶液（以下フィコール液といふ）を回収液と同容量を振とう混和しながら加え、血漿分離スタンド上で回収バッグを固定し、40分静置した。静置後、沈降している赤血球層を乱さぬように、静かに上澄を回収した後、再びフィコールを前回と同容量回収液バッグに加え、同様の操作を繰り返した。2回の操作により回収された上澄をコーニング25350遠心チューブ4本に分注し、 $840\times g$ 、15分遠心し、沈査を吸い上げぬよう注意しながら、上澄をアスピレーターで廃棄した。各遠心チューブに 200 ml の溶血液（ 1.145% シウ酸アンモニウム生理食塩液）を加えて振とう混和し、直ちに $468\times g$ 、10分間遠心し、全述と同様の注意を払いながら、上澄をアスピレーターで廃棄した。4本分の沈査を 15 ml の遠心チューブに集め、溶血液を加えて全量を 15 ml とした後、10分間室温に静置し、 $468\times g$ 、10分間遠心し、沈査を含む 0.5 ml を残し、上澄を慎重に廃棄した。沈査を含む液を十分に攪拌して单一細胞浮遊液とした後、蛍光染色液（ $69.9\text{ mg}/1\text{ アクリジンオレンジ液}$ ） $50\text{ }\mu\text{l}$ を加え、更に攪拌した。この液を、改良型ノイパウエル式血球計算板6枚に注入し、落射式蛍光顕微鏡を用いて大区画108区画中に存在する白血球をカウントした。このカウント値 n_{post} から次式によって、白血球数（回収液）を算出した。

$$\text{白血球数(回収液)} = n_{\text{post}} \times (1/108) \times 10^4 \times 0.55 \times (1/0.55)$$

の体積 0.55 ml を乗じて白血球数を算出する。更に 0.55 で割るのは、フィコール液を用いて白血球を回収する際の回収率が55%であるためである。以下の結

果、白血球残存率は $10^{-5.3}$ 、濾過開始時の圧力損失は 95 mmHg で、その後緩やかに上昇し濾過終了時の圧力損失は 105 mmHg 、赤血球回収率は 92.6% であった。なお、第1のフィルター要素における白血球除去率は、 97.6% であった。

【0038】

【比較例1】第1のフィルター要素を用いなかった以外は、実施例1と同一の条件で実験を行った。その結果、濾過時の圧力損失が瞬く間に上昇し、濾過開始12分後の時点、即ち期待濾過量の約3分の1を処理した時点で、 500 mmHg を超えたため、実験を中止した。

【0039】

【比較例2】第2のフィルター要素として、メルトプロ一法により製造された、平均纖維直径 $1.23\mu\text{m}$ のポリエスチル不織布を、充填密度 0.3 g/cm^3 、厚み 3.3 mm になるように充填した以外は、実施例1と同一の条件で実験を行った。その結果、本フィルターの内容積は、 34.8 ml と実施例1のフィルターシステムに比べて大きいにもかかわらず、白血球残存率は 10

-5.0 とやや劣り、濾過開始時の圧力損失は 100 mmHg 、濾過終了時の圧力損失は 105 mmHg と同等であった。赤血球回収率は内容積が大きいことを反映して 90.1% と実施例1のフィルターシステムよりも低かった。

【0040】

【発明の効果】本発明の白血球除去フィルターシステムによれば、主フィルターが多孔質体のみで構成されたフィルターシステムに対し、圧力損失が小さく、血液処理に伴う流速の極端な低下を起こさずに白血球残存率 10^{-4} という臨床上きわめて意義の深い、低い白血球残存率を達成することが出来る。また、不織布のみで構成されたフィルターシステムに対し、同等の圧力損失でより小型のフィルターシステムを提供することが出来る。また、本発明の方法によれば、血液処理に伴う流速の極端な低下を起こさずに白血球残存率 10^{-4} という臨床上きわめて意義の深い、低い白血球残存率を達成することが出来る。